

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

428

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

JEANNE CARBONNIER

Lauréate de l'Académie de Médecine (Prix Laval)

INFLUENCE DE LA GUANIDINE

SUR

L'EXCRÉTION DE L'ACIDE URIQUE
CHEZ LES URICÉMIQUES

Président : M. H. ROGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1920.

428

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

JEANNE CARBONNIER

Lauréate de l'Académie de Médecine (Prix Laval)

INFLUENCE DE LA GUANIDINE

SUR

L'EXCRÉTION DE L'ACIDE URIQUE



CHEZ LES URICÉMIQUES

Président : M. H. ROGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER ASSESSEUR : M. POUCHET
PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
México-Chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	N.
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Médecine opératoire	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	{ ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale	{ QUENU LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LA PERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU BAR
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	JEANNIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JOUSSET (A.)	LOEPER	ROUSSY
CAMUS	LABBE (HENRI)	MOCQUOT	ROUVIERE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ (A.)
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TANON
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES ONCLES ET A MES TANTES

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

*qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. CAUSSADE

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*avec l'expression de ma
reconnaissance et de ma
respectueuse affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. THIÉRY

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

*avec mon respectueux sou-
venir.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RIEFFEL

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital St-Louis

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESMARETS

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chirurgien de l'Hospice de Bicêtre

A MONSIEUR LE DOCTEUR ABRAMI

Médecin des Hôpitaux

*qui a bien voulu me guider
et m'éclairer de ses conseils
au cours de ce travail.*

INTRODUCTION

La guanidine se combinant à l'acide urique pour donner un corps soluble en assez grande proportion in vitro, il nous a paru intéressant de voir ce que donnerait l'introduction, dans un organisme uricémique, d'un sel de guanidine.

Il semblerait que ce sel — et ici nous avons choisi l'azotate de guanidine — dût entraîner au dehors de l'acide urique sous forme d'urate de guanidine, corps très soluble, et que cette augmentation de l'excrétion d'acide urique dût être sensible au cours de dosages successifs et quotidiens.

Malheureusement le sujet de ce travail est développé de façon restreinte vu la difficulté de trouver des goutteux dans la clientèle habituelle des Hôpitaux de Paris.

Les quelques observations réunies ici sont du reste les observations de malades de ville. Quoique en nombre limité, elles semblent assez intéressantes pour être présentées et servir de base à une étude qui pourra être complétée plus tard.

Le plan de ce travail est le suivant :

1° un historique de la question rappelant ce qu'est la

goutte, les diverses pathogénies invoquées pour expliquer l'uricémie et les nombreux traitements essayés pour combattre cette même uricémie.

2° une monographie de la guanidine la situant au point de vue chimique.

3° un aperçu de quelques propriétés physiologiques de la guanidine et de sa toxicité.

4° le résultat d'expérimentations et observations cliniques basées sur des examens de laboratoire.

5° les conclusions qui en découlent.

6° et enfin une partie bibliographique.

HISTORIQUE

La goutte est une maladie générale, chronique, souvent héréditaire, essentiellement caractérisée par un excès d'acide urique dans l'économie, se manifestant par des crises douloureuses, localisées d'abord à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil, et par des lésions viscérales multiples.

La crise de goutte débute brusquement la nuit par une douleur violente localisée au gros orteil, et cède le matin *sub cantu galli* pour se renouveler pendant les nuits qui suivent ; accès plus ou moins aigus, qui laissent des déformations articulaires et dont les tophi sont la trace.

A côté de ce syndrome articulaire net et aisé à diagnostiquer se trouvent une série de symptômes qui constituent les manifestations de ce que Dieulafoy a appelé la *diathèse goutteuse*.

Ce sont :

- les migraines,
- les épistaxis,
- les hémorroïdes,
- les éruptions eczémateuses,

les accès d'asthme,
les coliques néphrétiques,
la calvitie précoce,
la tendance à l'obésité.

Les lésions viscérales ne doivent pas être passées sous silence :

goutte remontée au cœur :
myocardite,
angine de poitrine,
phlébite goutteuse,
goutte remontée au cerveau :
attaques épileptiformes,
coma,
goutte remontée à l'estomac :
dyspepsie chronique,
vomissements,
goutte intestinale :
coliques,
alternative de constipation et de diarrhée.

Après les terribles accidents de la goutte remontée, voici les dernières complications qui peuvent amener la mort du malade :

l'urémie,
l'hémorragie cérébrale.

*
* *

La goutte était connue dans l'Antiquité. Si l'on en croit les poètes satiriques, les Romains en étaient communé-

ment atteints. Pendant très longtemps elle fut confondue avec le rhumatisme.

Le mot *goutte* est attribué à Raoul Bocking qui écrivait vers l'an 1253 : « un certain Richard de Caham avait eu de fréquentes attaques de goutte, maladie qu'on nomme podagre ou arthritis ».

Au XVI^e siècle, Baillou différencie nettement les arthrites du rhumatisme des arthrites goutteuses.

Sydenham, en 1683, donna de la goutte une description restée classée et qui n'a jamais été surpassée.

Van Swieten et Stahl font connaître les manifestations viscérales de cette maladie.

La découverte de l'acide urique par Scheele dans les calculs uriques et dans l'urine fit entrer l'étude de la goutte dans une nouvelle voie.

Tennant et Pearson en 1795 montrent que les tophi sont constitués en majeure partie par de l'acide urique.

Fourcroy et Wollaston (1797) prouvent qu'il s'agit d'un sel uratique, l'urate de soude.

La goutte est donc caractérisée par un excès d'acide urique dans le sang et par le dépôt d'acide urique et d'urates dans les articulations et les divers tissus.

D'où provient cet acide urique ?

L'acide urique de l'organisme provient soit de l'alimentation (c'est l'acide urique *exogène*) soit de nos tissus (c'est l'acide urique *endogène*).

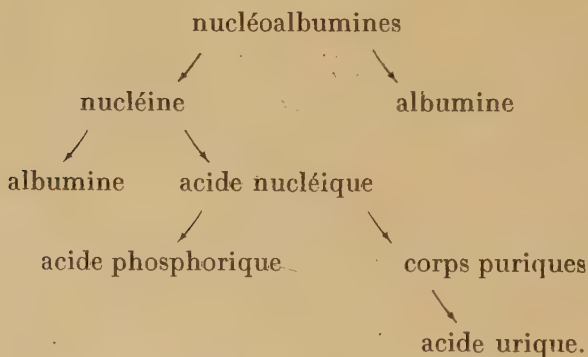
L'acide urique exogène provient des aliments riches en nucléine :

le thymus,

le foie,
la rate,
le pancréas,
le muscle.

Les œufs, le lait et les céréales n'en contiennent pas.

L'acide urique endogène dérive principalement des nucléoalbumines contenues dans les noyaux cellulaires des leucocytes, par la série des transformations suivantes :



Cette transformation a été réalisée par Horbaczewski. Cet auteur montra que, si on met à l'étuve de la bouillie splénique en état de putréfaction, il se forme de la xanthine qui, sous l'influence d'un courant d'oxygène donne de l'acide urique.

Une fois produit, l'acide urique est détruit en donnant entre autres corps de l'acide glyoxylique.

Il peut y avoir défaut de destruction de l'acide urique, excès de fabrication et rétention. L'élimination de l'acide urique par les voies urinaires dépend du genre d'alimentation. Cependant, chez un goutteux, en état de crise

surtout, l'absorption d'une certaine quantité de viande peut ne pas amener une augmentation de l'excrétion d'acide urique, comme elle le ferait chez un sujet normal.

Où trouve-t-on de l'acide urique dans l'organisme ?

Le sang, chez les goutteux, en contient un excès, surtout pendant les accès.

On peut le déceler par l'expérience du fil de Garrod ; on met, dans un verre de montre, une certaine quantité du sérum d'un goutteux. On y ajoute V ou VI gouttes d'acide acétique, et on y plonge des fils. Au bout d'un temps variable, entre 24 et 48 heures, l'évaporation s'est produite, et les fils sont recouverts en plus ou moins grande abondance de cristaux d'acide urique, reconnaissables à leur forme en tablettes losangiques, en fuseaux, en croix. Ce phénomène ne se produit pas chez un sujet sain.

Les urines contiennent également de l'acide urique. Normalement nous éliminons 0 gr, 50 à 0 gr, 70 d'acide urique par 24 heures.

Les urines des goutteux contiennent toujours un excès d'acide urique, et cela principalement à la fin des attaques. Leur réaction est toujours acide.

Ces constatations font attribuer la goutte à l'uricémie (Garrod).

L'uricémie, cependant, n'est pas spéciale à la goutte, et Bouchard nous la montra commune à d'autres maladies, la leucocythémie par exemple.

Les auteurs, tout en étant d'accord sur les rapports de l'uricémie et de la goutte, diffèrent par l'explication qu'ils donnent de cette uricémie.

Garrod (1848) attribuait la rétention de l'acide urique à une insuffisance rénale.

Pour Charcot, l'acide urique peut faire défaut dans le sang des goutteux et il n'est pas démontré que le rein soit imperméable.

Pour Rendu, la goutte est une maladie générale et l'uricémie en est un accident.

Bouchard (1882) pensait que l'uricémie était due à un ralentissement de la nutrition. L'urée représente le terme ultime de la transformation complète de la molécule albuminoïde. L'acide urique est le résultat de la désintégration incomplète de cette même molécule. Et cet acide urique, fabriqué en excès par suite de cette insuffisance, est retenu grâce à la diminution de l'alcalinité du sang et à l'abondance des acides oxalique et lactique. Ainsi se trouvent réalisées des conditions qui vont favoriser la précipitation de l'acide urique.

Pour Lécorché (1884) il y aurait, non plus *nutrition retardante* comme pour Bouchard, mais au contraire, accélération des échanges nutritifs entraînant excès de production d'urée et d'acide urique. L'acide urique précipite si l'alcalinité du sang vient à diminuer.

Il y a également des théories nerveuses de la goutte ; pour Cullen et Copland l'uricémie est un trouble de nutrition générale dont la cause est dans le système nerveux. « La goutte est l'effet d'une névrose, la manifestation d'un état névropathique tout à la fois vaso-moteur et trophique » (Lancereaux).

Voici la pathogénie invoquée par Schmoll, de Baltimore :

A l'état normal, l'acide urique circule dans le sang combiné avec l'acide thyminique. Grâce à cette combinaison il reste dissous et ne peut être mis en évidence par les réactifs. L'acide thyminique est formé en même temps que l'acide urique aux dépens de l'acide nucléique. Dans la goutte une partie de l'acide urique est formée par synthèse et n'a pas d'acide thyminique à sa disposition. C'est pourquoi nous trouvons l'acide urique dans le sérum à l'état précipitable tandis que dans sa combinaison avec l'acide thyminique il ne peut être décelé. C'est cet acide qui n'est pas tenu en solution par l'acide thyminique qui est précipité dans les articulations.

Quelles que soient les théories sur la pathogénie de l'uricémie, elle semble être en cause. Elle serait, d'après les travaux les plus récents, sinon le facteur essentiel de l'attaque de goutte, du moins le témoin de la rétention d'autres substances encore inconnues.

Il est donc tout naturel que les recherches et les essais de thérapeutique aient porté sur la manière d'empêcher la formation exagérée d'acide urique, d'où régime alimentaire agissant sur l'acide urique exogène et stimulation de la nutrition agissant sur l'acide urique endogène. D'autre part il fallait favoriser sa destruction et faciliter son élimination.

Les cataplasmes laudanisés, le salicylate de méthyle, furent employés localement pour calmer les atroces douleurs de l'accès de goutte.

La teinture de Colchique fut préconisée par Lécorché. Pour lui, il est préférable de donner d'emblée une dose élevée de teinture de colchique, 6 gouttes par exemple,

en trois fois, le premier et le second jour, on diminue de XX gouttes tous les deux jours, et on cesse dès que les douleurs sont calmées. Puis on a successivement essayé les dissolvants de l'acide urique, ceux-ci se combinant à l'acide urique pour donner des urates solubles s'éliminant au dehors.

On a prescrit les sels de lithine, et principalement le carbonate à la dose de 0 gr. 25 à 1 gr. par jour.

Le carbonate de lithine $\text{CO}_3 \text{Li}^2$ est un des meilleurs dissolvants in vitro de l'acide urique et des urates (Lipowitz, Garrod).

Ayant placé dans des solutions concentrées de carbonate de lithine, de potasse, et de soude, des fragments de cartilage et d'os incrustés d'urate de soude, Garrod vit ces cartilages et ces os se débarrasser de leurs dépôts goutteux en 48 heures sous l'influence de la lithine, tandis que la solution potassique mettait beaucoup plus de temps à opérer cette dissolution, et pendant que le carbonate de soude ne paraissait pas agir.

Bouchard dit avoir vu disparaître des tophi sous cette influence.

On employa également la pipérazine $\text{C}^4 \text{H}^{10} \text{Az}_2$, à la dose de 0 gr. 30 à 1 gr. par jour en ingestion, ou en injection hypodermique, 5 à 10 centimètres cubes d'une solution au dixième ; le quinate de pipérazine ou sidonal, à la dose de 2 à 5 gr. par jour ; et le lycétol ou tartrate de diméthylpipérazine, à la dose de 0 gr. 50 à 2 gr. par jour en plusieurs prises.

Ces corps forment avec l'acide urique des urates solubles in vitro.

Bardet avait constaté, après absorption de ces produits une diminution et même une suppression des dépôts d'acide urique et une augmentation de l'excrétion des urates solubles.

W. Hall donne ces corps comme augmentant l'excrétion urique.

On avait songé également à l'acide thyminique.

L'acide thyminique dissout son poids d'acide urique à 20 ° et cette propriété est augmentée de 50 % à 37°. L'acide urique ainsi dissous n'est plus précipité par les acides.

Ce corps a été étudié par Minkowski, W. Hall, Kossel et Schmoll.

Par Breton (*Presse médicale*, 4 Avril 1906).

Par Zucker, Fenner (1905).

Par Panescu. Thèse de Bucarest, 1908.

Par Duhamel. Thèse de 1909.

Schmoll, Fenner et Duhamel ont vu l'excrétion urique augmenter sous l'influence de l'absorption d'acide thyminique, à raison de 0 gr. 50 par jour.

Duhamel en a même prescrit jusqu'à 1 gr. 50.

On avait songé au méthylène — citrate acide de sodium ou citarine. Ce médicament donnerait naissance dans l'organisme à l'acide diformaldéhyde-urique qui serait dix fois plus soluble que l'acide urique. On peut en donner jusqu'à 6 et 8 grammes pro die.

La lysidine (méthylxyalidine) se prend à la dose de 1 à 5 grammes par jour.

Ces corps forment tous avec l'acide urique des urates très solubles. Or, il nous a semblé, l'urate de guanidine

étant un composé dont la solubilité dépasse de beaucoup celle des autres urates, que la guanidine pourrait être employée dans le traitement de la goutte.

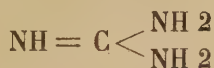
Voici un tableau comparatif de la solubilité de quelques urates auxquels nous avons joint l'urate de guanidine.

Solubilité de quelques urates (Vicario — *Journal de Pharmacie et Chimie* 1902).

100 cc. d'eau dissolvent à _____	18°	à 37°
	gr.	gr.
urate acide de soude	0,088	0,172
urate neutre de soude	1,695	2,80
urate acide de lithine	0,258	0,276
urate neutre de lithine	1,505	2,055
urate d'éthylène-diamine	0,520	0,705
urate d'urotropine	0,633	2,20
urate de pipérazine	2,223	2,27
urate de lysidine	4,195	5,663
urate de diméthylpipérazine	5,370	6,086
.....		
urate de guanidine	10 gr.	

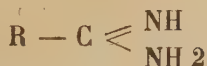
MONOGRAPHIE DE LA GUANIDINE

La guanidine a pour formule



C'est un corps qui appartient au groupe des amidines ; et à ce titre la guanidine peut être envisagée comme l'amidine de l'acide carbamique ou aminofornique.

Nous savons en effet que les amidines sont des corps de formule générale



qui dérivent des amides par substitution du groupe N H à l'oxygène du groupe C O.

En effet :

L'acide carbamique N H₂ — COOH donne l'amide car-

bamique ou urée $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$

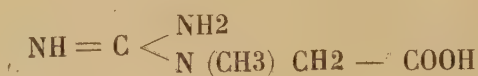
d'où dérive l'amidine correspondante $\text{N H} = \text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$

qui n'est autre que la guanidine.

La guanidine a été obtenue pour la première fois par Strecker en 1861 par oxydation à l'aide de l'acide chlorhydrique et du chlorate de potasse de la « guanine » aminooxypurine contenue dans le guano.

A l'état naturel on rencontre la guanidine dans les graines de vesce et dans le jus de betterave.

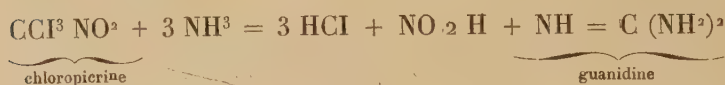
Au point de vue biologique ce corps possède une importance toute particulière due à ce qu'il constitue la substance fondamentale d'où dérive la créatine. Nous rappellerons à ce sujet que la créatine qui n'est autre que l'acide méthyl-guanidine-acétique.



a été découverte, en 1843, par Chevreul dans le jus de viande, et a été étudiée, en 1847, par Liebig.

Modes de préparation de la guanidine. — La guanidine se forme dans diverses réactions :

1° action à l'autoclave de la chloropierine sur une solution concentrée d'ammoniaque.



(Hoffmann. *Bull. Soc. Chim.* t. XI. p. 152.)

2° L'iodure de cyanogène chauffé avec de l'alcool ammoniacal à 10 % pendant trois heures, à la température du bain-marie, se transforme en iodhydrate de guanidine.



iodhydrate de guanidine

(Bannow. *Bull. Soc. Chim.* t. XV. p. 205.)

(Ossikowsky. *Bull. Soc. Chim.* t. XVIII. p. 161.)

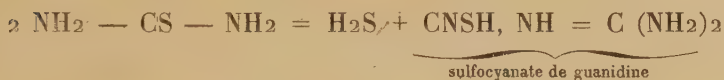
3° On obtient facilement du sulfocyanate de guanidine par l'action d'une température de 220° sur le sulfocyanate d'ammoniaque.

(Delistch. *Bull. Soc. Chim.* t. XXI. p. 310.)

Dans cette opération le sulfocyanate d'ammoniaque se transforme en son isomère : l'urés sulfurée.



laquelle se dédouble à la même température en surfocyanate de guanidine et hydrogène sulfuré.



Propriétés. — La guanidine est un produit cristallisé, incolore, extrêmement soluble dans l'eau. C'est une base énergique, monoacide, dont les sels sont stables et bien cristallisés.

Le carbonate de guanidine $(\text{CH}_5 \text{N}^3)^2 \text{CO}^3 \text{H}^2$ constitue des aiguilles quadratiques présentant une réaction alcaline. L'azotate de guanidine $\text{CH}_5 \text{N}^3, \text{NO}^3 \text{H}$ est en lamelles ; c'est le moins soluble des sels de guanidine.

Le chlorhydrate de guanidine $\text{CH}_5 \text{N}^3, \text{HCl}$ est cubique.

Le sulfocyanate de guanidine $\text{CH}_5 \text{N}^3, \text{CNSH}$ cristallise en lamelles flexibles très solubles dans l'eau ;

PHYSIOLOGIE ET TOXICITÉ DE LA GUANIDINE

Dans une série d'articles du « *Journal of Biological Chemistry* », de New-York, Watanabe donne le compte rendu de quelques recherches sur les propriétés physiologiques de la guanidine.

En voici le résumé :

L'administration de guanidine produit une diminution du sucre du sang. Elle produit une soudaine diminution de l'azote total dans les urines de 24 heures ; puis après plusieurs jours, il y a une nouvelle augmentation de cet azote total. Il y a également diminution de l'acidité de l'urine qui devient neutre ou alcaline. Avec de très fortes doses de guanidine Watanabe a observé des accidents de tétanie chez le lapin, semblables à ceux qui éclatent après l'ablation des parathyroïdes.

Faut-il rapprocher ce que dit cet auteur des trémulations fibrillaires observées chez trois de nos malades, peut-être plus particulièrement susceptibles que d'autres à la guanidine ?

*
* *

On trouvera plus loin le résultat de quelques expérimentations sur les animaux. La conclusion qui en découle, c'est-à-dire la non toxicité du produit, nous a autorisé à essayer la guanidine chez l'homme. Nous l'avons, en plus des sept observations relatées plus loin, administrée à la dose de 1 gr. 50 à 2 gr. par la bouche, chez trois femmes, convalescentes de scarlatine. Sur ces trois femmes, deux allaitaient. Aucune n'a présenté de troubles ni de malaises. Les enfants, âgés respectivement de 6 semaines et 2 mois, n'en ont été nullement incommodés.

Action Pharmacodynamique de la Guanidine

Toxicité. — Pratiquement nulle.

Le lapin supporte, par voie intra-veineuse, 0 gr. 75 par kilogramme d'animal, sans présenter de trouble appréciable.

Le cobaye supporte la même dose par voie intra-péritonéale.

Chez le chien, vomissements et agitation à la dose intra-veineuse de 0 gr. 10 par kilogramme, mais l'animal ne meurt pas.

A la dose de 0 gr. 75 par kilgr. par la bouche, la guanidine ne produit plus, chez le même animal, aucun trouble appréciable.

Cœur. Pression artérielle. Respiration. Sécrétions glandulaires.

Expériences faites chez le chien. La dose intra-veineuse

de 0 gr. 05 par kilogr. ne modifie pas le fonctionnement de ces organes ou appareils.

Excitabilité neuro-musculaire.

Expériences faites chez la grenouille. La dose sous-cutanée de un gramme par kilogr. ne produit aucun effet.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons employé, pour toutes ces expériences de l'azotate de guanidine, et nous l'avons employé en solution, soit par la voie buccale soit par la voie intra-veineuse. Nous avons essayé également d'injections intra-musculaires ; mais cette méthode est à rejeter car la solution d'azotate de guanidine étant alcaline est douloureuse, et la douleur ainsi déterminée peut persister pendant quelques jours.

La solution d'azotate de guanidine employée pour les injections intra-veineuses est une solution isotonique dont la concentration fut déterminée par la méthode cryoscopique.

Cette solution contient 0 gr. 0375 d'azotate de guanidine par centimètre cube.

Son introduction est très bien supportée par le malade et la technique de l'injection est celle de toutes les injections intra-veineuses, le liquide étant poussé très lentement. Aucun trouble ni malaise dans les heures suivantes. A noter seulement, quelques heures après l'injection du médicament, l'apparition d'une quantité indosable d'albumine qui se révèle par un très léger louche lorsqu'on chauffe l'urine en présence d'acide acétique. Cette albu-

mine que nous avons notée à 2 heures de l'après-midi chez une malade où l'injection avait eu lieu à 10 heures le matin, avait disparu vingt-quatre heures après.

La solution employée par voie digestive est une solution à 10 %. Elle a l'inconvénient d'avoir une saveur désagréable assez marquée, mais son absorption, même à la dose de 2 gr. 50 par 24 heures n'amène absolument aucun trouble digestif, ni vomissements ni diarrhée.

La dose de 2 gr. prise en une fois est néanmoins susceptible, chez des sujets particulièrement sensibles, d'amener un syndrome d'intolérance dont il a déjà été dit un mot et qui sera décrit ultérieurement ; mais dans la grande majorité des cas, aucun malaise n'est survenu.

*
* *

La méthode employée pour le dosage de l'acide urique est ici le procédé Haycraft-Denigès.

Et je veux remercier les internes en Pharmacie de l'Hospice d'Ivry, et en particulier M. R. Giberton qui s'occupa de la partie analyse chimique.

Ce procédé permet le dosage en bloc des corps xanthiques et de l'acide urique. Le principe en est le suivant :

L'acide urique (et les bases xanthiques) traité par l'azotate d'argent ammoniacal en présence d'un sel magnésien, donne un urate double d'argent et de magnésium parfaitement défini. Si on emploie pour cette précipitation une liqueur d'argent titrée, on pourra, en dosant l'excès d'argent non combiné, en déduire la quantité entrée en combinaison avec l'acide urique, et par conséquent le poids de ce dernier.

Observation 1. — Il s'agit ici d'une jeune fille non uricémique qui voulut bien se prêter au traitement.

Elle fut soumise pendant toute la durée de l'expérimentation à un régime végétarien : pas de viande, ni thé, ni café. Légumes : lentilles, haricots, pommes de terre, pâtes. Le tout en quantités sensiblement égales chaque jour.

Les urines de 24 heures sont recueillies soigneusement et un échantillon en est prélevé chaque jour pour être soumis à l'analyse.

Le traitement consista ici en deux injections intra-veineuses séparées par 48 heures d'intervalle, chaque injection fut de 10 centimètres cubes d'une solution isotonique d'azotate de guanidine à 0 gr. 0375 par centimètre cube, soit 0 gr. 375.

Dans le tableau suivant nous indiquons la quantité d'urines émises en 24 heures, la quantité d'acide urique excrété par litre et par 24 heures.

Les prises d'azotate de guanidine sont indiquées.

	Quantité d'urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
1 ^{er} jour.....	1.400 cc.	0 gr. 31	0 gr. 43
2 ^e —	1.230	0 gr. 35	0 gr. 43
3 ^e —	1.100	0 gr. 37	0 gr. 44

Injection intra-veineuse de 0 gr. 375 de guanidine

4 ^e —	1.425	0 gr. 58	0 gr. 826
5 ^e —	1.600	0 gr. 441	0 gr. 705

Injection intra-veineuse de 0 gr. 375 de guanidine

6 ^e —	1.510	0 gr. 57	0 gr. 86
7 ^e —	1.750	0 gr. 37	0 gr. 66
8 ^e —	1.700	0 gr. 29	0 gr. 50

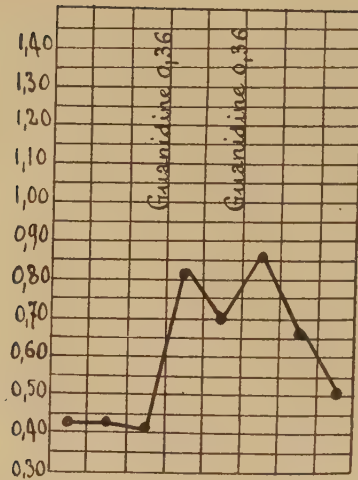


FIG. 1. — Courbe représentant l'élimination de l'acide urique en 24 heures pendant la durée de l'expérimentation (8 jours). (Les chiffres de gauche indiquent la quantité d'acide urique en grammes.)

— Au lieu de 0,36, lire 0,375.

Obs. 2 (due à l'obligeance du Dr Abrami). — M^r Paul D., 53 ans. Employé au chemin de fer de l'Etat.

Antécédents héréditaires. — Mère gouteuse, morte à 83 ans d'hémorragie cérébrale.

Père mort à 71 ans, de maladie de cœur (?)

Antécédents personnels. — goutte articulaire depuis l'âge de 37 ans. Crises typiques, localisées presque toujours au pied droit. Depuis cinq ans cependant, les attaques frappent quelquefois les genoux.

Elles surviennent assez régulièrement, tous les deux mois environ, sans cause occasionnelle notable. Au début, l'alimentation carnée avait été naturellement incriminée ; mais, depuis 1911, le malade est à un régime végétarien, ne prend jamais de viandes, ni d'œufs, ni de poissons ; les seules albumines

animales sont représentées par le lait (1 litre par jour). Malgré ce régime les crises sont aussi fréquentes que par le passé. Elles durent, en général, de 5 à 7 jours, et sont traitées par la colchique.

Examen général. — Sujet robuste : 1 m, 78. Poids 85 kil. Tophus de l'oreille gauche ; dépôts tophacés au coude droit.

Articulations métatarso-phalangiennes des deux pieds déformées, augmentées de volume, un peu douloureuses pendant les mouvements passifs. Les articulations tibio-tarsiennes sont également empâtées.

Pression artérielle au Pachon : max. 23, min. 13.

Cœur hypertrophié ; tendance au bruit de galop ; retentissement du 2^e bruit aortique. Albuminurie légère, indosable. Pas de sucre.

Le 18 mai, le sujet éprouve de l'inquiétude, insomnie, léger embarras gastrique : il prévoit une attaque.

Régime lacté intégral : 2 litres,

Dans la nuit du 19 au 20, attaque typique, localisée au genou gauche ; durée 4 jours. Guanidine le 18 Mai : 40 centigrammes intra-veineux.

le 19 0 gr. 40 intra-veineux et 1 gr. par la bouche.

le 20 0 gr. 40 intra-veineux et 1 gr. par la bouche.

le 21 2 gr. 50 par la bouche.

le 22 2 gr. 50 par la bouche.

le 23 2 gr. 50 par la bouche.

Eliminations urinaires

Dates	Volume des urines	Acide urique total
18 Mai	1.600 cc.	0 gr. 42
19 —	1.450	0 gr. 37
20 —	1.520	0 gr. 54

Dates	Volume des urines	Acide urique total
21 Mai.....	1.700 cc.	0 gr. 76
22 —	1.560	0 gr. 82
23 —	1.860	1 gr. 04
24 —	1.900	0 gr. 75
25 —	1.700	0 gr. 45
26 —	1.740	0 gr. 76

Obs. 3. — Mr. B. 58 ans, employé de commerce.

Antécédents héréditaires. — Hérité goutteuse assez chargée. Le père et un oncle du malade avaient eu de violentes attaques de goutte aiguë dès l'âge de 40 ans. Ils étaient obligés de rester étendus une grande partie de l'année. Présentaient des déformations articulaires et des tophi dont quelques-uns ulcérés. Père mort d'urémie à l'âge de 63 ans.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à l'âge de 16 ans. Aucune manifestation de goutte avant l'âge de 45 ans,

Histoire de la maladie. — A l'âge de 45 ans le malade fut pris subitement, une nuit, de douleurs excessivement violentes dans le gros orteil du pied gauche. Ces douleurs s'accompagnèrent d'une tuméfaction de la région malade avec rougeur de la peau. Elles cédèrent vers le matin. Cette première attaque laissa, pendant les journées qui suivirent, de la raideur articulaire localisée à l'articulation malade, rendant la marche pénible. Cette attaque avait eu lieu au mois de février ; et, pendant deux années, le malade n'eut pas d'autre crise.

Au mois de février, deux ans plus tard, nouvelle attaque de goutte qui dura, non plus quelques heures, mais quelques

jours. Les douleurs diminuaient d'intensité pendant le jour pour reprendre avec violence pendant la nuit.

A partir de ce moment les crises eurent lieu tous les ans, à pareille époque, et cela pendant plusieurs années ; puis elles se rapprochèrent et eurent lieu tous les six mois environ.

Entre chaque crise l'état général du malade s'améliorait, tandis que l'état articulaire devenait de plus en plus mauvais. D'autres articulations se prenaient à chaque nouvelle crise, et la marche devenait de plus en plus difficile et douloureuse.

Etat général. — Facies congestionné, obésité assez marquée. Mains déformées. Concrétions tophacées siégeant aux articulations phalango-phalangiennes des deux petits doigts. A signaler un tophus à la face interne du pavillon de l'oreille droite. Cependant, ces tophi, formés d'une masse dure et solide ne se sont jamais ulcérés. Ils ont apparu après les premiers accès articulaires. Ce malade, est actuellement atteint de goutte chronique avec accès aigus transitoires, le dernier datant de deux mois lorsqu'il commence le traitement.

Régime fixe comme pour tous les malades traités. Au bout de deux jours de ce régime les urines de 24 heures sont recueillies et analysées.

Le traitement, auquel le malade a été soumis, a consisté en l'ingestion de 2 grammes d'azotate de guanidine par 24 heures ; soit 4 cuillerées à café d'une solution à 10 %, prises en deux fois dans un peu d'eau, le matin vers 10 heures et le soir vers 4 heures.

Le traitement a été parfaitement supporté. Aucun trouble d'aucune sorte à signaler.

Résultat clinique. — Après 6 ou 7 jours de traitement le malade dit avoir ressenti une légère amélioration dans l'état douloureux des articulations du pied malade.

Résultat chimique

	Quantité d'urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
1 ^{er} jour.....	630 cc.	0 gr. 73	0 gr. 46
2 ^e —	800 cc.	0 gr. 73	0 gr. 58
3 ^e —	800 cc.	0 gr. 88	0 gr. 70
<i>2 gr. de guanidine</i>			
4 ^e —	800 cc.	0 gr. 77	0 gr. 616
<i>2 gr. de guanidine</i>			
5 ^e —	750 cc.	0 gr. 75	0 gr. 56
<i>2 gr. de guanidine</i>			
6 ^e —	930 cc.	0 gr. 861	0 gr. 80
<i>2 gr. de guanidine</i>			
7 ^e —	1.000 cc.	0 gr. 94	0 gr. 94
<i>2 gr. de guanidine</i>			
8 ^e —	1.200 cc.	0 gr. 71	0 gr. 85
<i>2 gr. de guanidine</i>			
9 ^e —	600 cc.	1 gr. 19	0 gr. 71
10 ^e —	1.000 cc.	0 gr. 65	0 gr. 65
11 ^e —	800 cc.	0 gr. 52	0 gr. 41
<i>2 gr. de guanidine</i>			
12 ^e —	800 cc.	0 gr. 63	0 gr. 50
<i>2 gr. de guanidine</i>			
13 ^e —	800 cc.	0 gr. 77	0 gr. 72
<i>2 gr. de guanidine</i>			
14 ^e —	780 cc.	0 gr. 84	0 gr. 65
15 ^e —	900 cc.	0 gr. 45	0 gr. 405

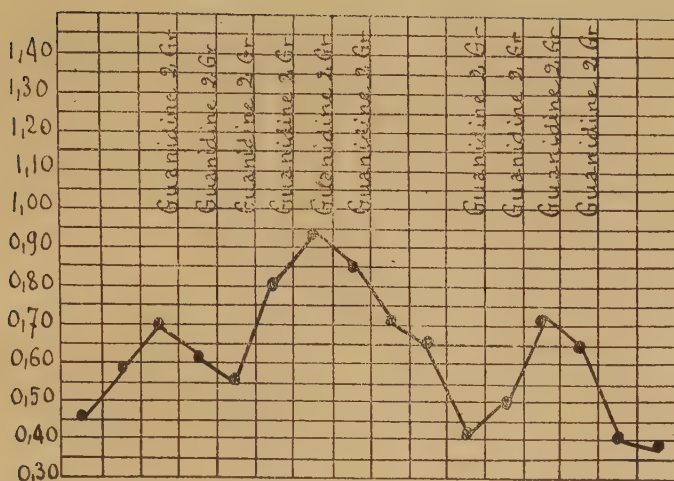


Fig. 2. — Courbe représentant l'élimination de l'acide urique en 24 heures pendant la durée de l'expérimentation (16 jours)

— (Les chiffres de gauche indiquent la quantité d'acide urique en grammes).

Obs. 4. — Mme de V., 47 ans, sans profession.

Antécédents héréditaires. — Père mort de vieillesse à l'âge de 80 ans.

Mère morte d'un cancer de l'estomac à l'âge de 78 ans. Avait eu des manifestations arthritiques. Était sujette aux migraines. N'avait jamais eu d'accès de goutte francs, mais souffrait, principalement aux changements de temps, au niveau des petites articulations des pieds et des mains. Avait des déformations articulaires principalement aux mains.

Antécédents personnels. — Pas de maladie grave pendant l'enfance ni l'adolescence. Migraines fréquentes depuis l'âge de 10 ans environ.

Depuis une dizaine d'années, la malade se plaint d'une plaque d'eczéma située à la partie interne de la cuisse gauche,

se développant par poussées successives, malgré tous les traitements essayés.

Depuis une dizaine d'années également, la malade se plaint de douleurs dans les reins l'empêchant de se mouvoir facilement. Lorsqu'il y a recrudescence de ces douleurs, la malade remarque, dans les jours qui suivent, un dépôt urinaire assez marqué, à froid. A cette débâcle urinaire succède un apaisement dans les douleurs rénales et une amélioration de l'état général que la malade ne peut définir qu'en disant : « je me sens mieux, j'éprouve une sensation de bien-être. »

A signaler, depuis cinq ans environ, une névrite cubitale gauche.

Au point de vue articulaire, la malade souffre, ces trois dernières années surtout, à intervalles plus ou moins rapprochés, de crises douloureuses dont le siège se trouve dans les petites articulations des pieds et des mains. Ces crises que semblent déclancher les changements de temps, durent quelques jours. Elles coïncident avec une recrudescence des douleurs rénales citées plus haut, et tout s'apaise lors de l'apparition de sable dans les urines. Au moment des crises de douleurs articulaires, la peau des régions malades rougit et devient ensuite le siège de démangeaisons. La plaque eczémateuse de la cuisse entre dans une phase aigüe, et tout s'apaise ensuite.

Actuellement, la malade présente des déformations articulaires, principalement aux mains. Les surfaces articulaires en contact sont épaissies. En plusieurs endroits, petites tumeurs dures, du volume d'un petit pois. On trouve ces tophi à l'articulation métacarpo-phalangienne du cinquième doigt de la main gauche, et le long des tendons de l'extenseur de l'index à la main droite.

Ils ont apparu il y a quelques mois, et ne se sont jamais ulcérés.

La malade se mit au régime végétarien.

Au bout de trois jours de ce régime, les urines de 24 heures sont recueillies et l'acide urique est dosé.

Traitement et résultat clinique. — La malade prit, le 1^{er} jour, 1 gr. 50 d'azotate de guanidine en deux fois : le matin vers 10 heures, ingestion de deux cuillerées à café de la solution à 10 % ; le soir, vers 6 heures, une cuillerée à café.

De suite, la malade accusa un léger malaise consistant en bourdonnements d'oreilles, état nauséux et trémulations fibrillaires des muscles de la face, et principalement des lèvres.

Ces symptômes commencèrent un quart d'heure environ après l'ingestion des deux cuillerées à café du matin, et disparurent au bout de trois à quatre heures, sans laisser aucune trace.

Le lendemain, la malade prit 1 gr. 50 de guanidine en trois fois. Les malaises ne se reproduisirent plus.

Après quatre jours de traitement, un jour de repos.

Puis, à raison de quatre prises par jour, de 0 gr. 50 chaque, la malade reprit de l'azotate de guanidine. Au lieu de prendre la solution pure, elle la dilua dans un peu d'eau.

Néanmoins les malaises recommencèrent.

La malade qui souffrait violemment des reins auparavant, me dit avoir subi une amélioration vers les 5^e et 6^e jours du traitement. Cette amélioration coïncidait avec l'apparition d'un dépôt dans les urines et une augmentation de l'excrétion d'acide urique constatée aux dosages.

Résultat chimique

	Quantité d'urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
1 ^{er} jour.....	2.250 cc.	0 gr. 357	0 gr. 803
2 ^e —	2.000	0 gr. 483	0 gr. 966
3 ^e —	2.000	0 gr. 357	0 gr. 714
<i>1 gr. 50 de guanidine.</i>			
4 ^e —	1.500	0 gr. 588	0 gr. 874
<i>1 gr. 50 de guanidine.</i>			

	Quantité d'urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
5 ^e jour.....	1.800 cc.	0 gr. 609	1 gr. 096
	<i>1 gr. 50 de guanidine.</i>		
6 ^e —	2.000	0 gr. 504	1 gr. 008
	<i>1 gr. 50 de guanidine.</i>		
7 ^e —	1.800	0 gr. 619	1 gr. 114
8 ^e —	1.800	0 gr. 546	0 gr. 942
	<i>2 grammes de guanidine.</i>		
9 ^e —	1.800	0 gr. 672	1 gr. 209
	<i>2 grammes de guanidine.</i>		
10 ^e —	1.600	0 gr. 808	1 gr. 293
11 ^e —	1.800	0 gr. 603	1 gr. 085
12 ^e —	1.800	0 gr. 323	0 gr. 582

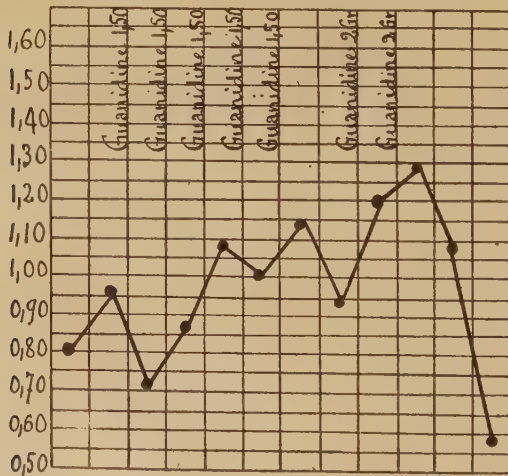


FIG. 3. — Courbe représentant l'élimination de l'acide urique en 24 heures pendant la durée de l'expérimentation (12 jours)

— (Les chiffres de gauche indiquent la quantité d'acide urique en grammes.)

Obs. 5. — Cette malade a présenté, de façon très nette des symptômes d'intolérance.

C'était une femme de 60 ans qui avait eu deux attaques de goutte en deux ans. La dernière attaque datait de six mois.

Au lieu de prendre deux grammes d'azotate de guanidine en deux fois, la malade les prit en une seule fois.

Dix minutes environ après l'ingestion de la solution, elle fut prise d'un malaise général accompagné de vertiges et de bourdonnements d'oreilles. En même temps, apparaissaient les trémulations fibrillaires qui ont déjà été mentionnées dans l'observation précédente. Ces trémulations siégeaient dans les muscles de la face et dans les lèvres. Il y avait refroidissement et engourdissement des pieds et des mains, et la malade se plaignit de ressentir « de petites décharges électriques dans les pieds, les mains et la face ». Cette sensation était agaçante plutôt que pénible et plutôt que douloureuse. Malgré cet état de malaise il n'y eut ni vomissement ni diarrhée.

Ces symptômes qui débutèrent de dix à quinze minutes après l'ingestion de la guanidine, augmentèrent d'intensité pendant l'heure qui suivit, puis restèrent stationnaires et diminuèrent ensuite pour avoir complètement disparu au bout de cinq heures environ sans laisser aucune trace.

Le lendemain matin, vers dix heures, la malade prévenue de son erreur de la veille, prit en une fois un gramme seulement de guanidine. Elle dit avoir ressenti quelques instants après les mêmes symptômes que la veille, quoiqu'incomparablement moins violents : léger malaise général, quelques trémulations fibrillaires dans les lèvres et dans le nez.

Aucun résultat chimique n'a pu être consigné, le traitement ayant été interrompu.

Obs. 6. — Mme G., 60 ans, rentière. Depuis une quinzaine d'années, la malade se chaussait avec difficulté. Cela avait débuté par de petites douleurs dans les orteils, survenant à

la suite de changements de temps, ou même sans cause appréciable.

Tous les trois ou quatre mois, la malade notait une recrudescence de ces douleurs accompagnée d'un peu d'œdème de tout le pied. La peau recouvrant les articulations douloureuses était rouge et tendue, sensible à la moindre pression. Pendant une dizaine d'années le mal s'arrêta là, et la malade qui souffrait cependant, pouvait sortir et marcher à peu près toute l'année.

Lorsque, depuis cinq ans environ, les douleurs ont augmenté d'intensité et se sont établies d'une manière constante. Néanmoins, elles subissent une recrudescence vers la fin de l'hiver et vers le milieu de l'automne.

A ce moment, la malade est obligée de rester étendue et la marche est impossible.

Au bout d'un mois environ, et après une succession de périodes de rémission et d'aggravation, tout s'apaise peu à peu. La marche redevient possible, mais est cependant toujours pénible; et la malade ne sort chaque jour qu'avec difficulté.

Depuis deux ans environ, la malade avait remarqué l'apparition de grosseurs, de la dimension d'un petit pois, siégeant au pied droit, à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil, et aux doigts de la main droite et de la main gauche, principalement aux pouces.

Ces tophi, lors des poussées douloureuses, deviennent le siège d'élancements, ils ne se sont jamais ouverts.

Comme tous les autres malades soumis à la guanidine, la malade fut mise au régime suivant :

Abstention complète de viande.

Boisson, eau.

Œufs, Pommes de terre, Lentilles, Haricots. Le tout en quantités sensiblement égales chaque jour.

Après deux jours de ce régime les urines de 24 heures sont recueillies soigneusement, et l'acide urique est dosé.

Le traitement ici consista en l'absorption de 2 grammes d'azotate de guanidine en solution au dixième, soit deux cuillerées à café l'après-midi.

Il fut très bien supporté. Aucun malaise aucune indisposition.

Résultat chimique

	Quantité d'urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
1 ^{er} jour	1.175 cc.	0 gr. 42	0 gr. 493
2 ^e —	950	0 gr. 58	0 gr. 558
2 gr. de guanidine			
3 ^e —	1.050	0 gr. 525	0 gr. 551
2 gr. de guanidine			
4 ^e —	1.055	0 gr. 504	0 gr. 531
2 gr. de guanidine			
5 ^e —	980	0 gr. 819	0 gr. 802
2 gr. de guanidine			
6 ^e —	1.000	0 gr. 787	0 gr. 787
2 gr. de guanidine			
7 ^e —	950	0 gr. 588	0 gr. 559
2 gr. de guanidine			
8 ^e —	1.000	0 gr. 493	0 gr. 493
2 gr. de guanidine			
9 ^e —	900	0 gr. 525	0 gr. 472
2 gr. de guanidine			
10 ^e —	1.100	0 gr. 535	0 gr. 589
2 gr. de guanidine			
11 ^e —	900	0 gr. 609	0 gr. 548
2 gr. de guanidine			
12 ^e —	1.000	0 gr. 756	0 gr. 756
2 gr. de guanidine			
13 ^e —	1.000	0 gr. 903	0 gr. 903
14 ^e —	1.000	0 gr. 588	0 gr. 588

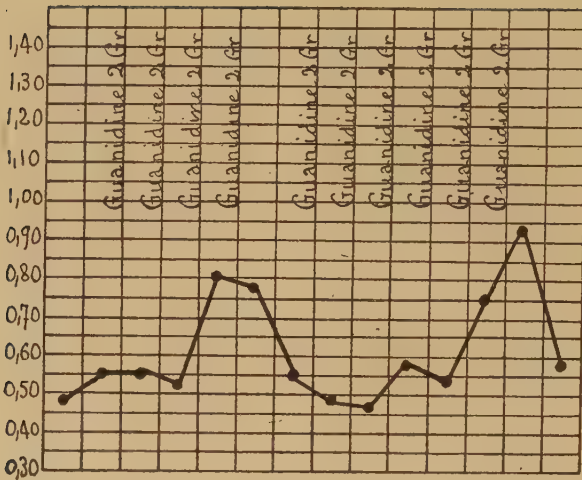


Fig. 4. — Courbe représentant l'élimination de l'acide urique en 24 heures pendant la durée de l'expérimentation (14 jours)

— (Les chiffres de gauche indiquent la quantité d'acide urique en grammes).

Obs. 7. — M. A. B., 52 ans, professeur.

Antécédents héréditaires. — Un grand-père atteint de coliques néphrétiques,

Antécédents personnels. — Sujet aux accès d'asthme pendant son enfance et son adolescence.

Histoire de la maladie. — Le malade a eu une première atteinte de goutte il y a cinq ans. Cette attaque, nette et typique, a duré quelques jours. Elle a consisté en des douleurs violentes, aiguës dans le gros orteil gauche, avec œdème et rougeur de la peau.

Un traitement fut institué ensuite : teinture de colchique et enveloppements au salicylate de méthyle. Les douleurs cessèrent rapidement.

Pendant une période de cinq années rien à signaler. Le malade ne suivit aucun régime,

Lorsque, il y a une vingtaine de jours, le sujet commença à souffrir légèrement dans tout le tarse gauche et dans l'articulation tibio-tarsienne du même côté.

Il attribua cela à un peu de fatigue ou peut-être à une légère entorse. Quelques jours plus tard l'attaque se déclanchait, nette et caractéristique, envahissant toutes les articulations du pied gauche, et la tibio-tarsienne.

Examen actuel. — Pied gauche œdématié. Mouvements passifs et actifs rendus impossibles par la douleur.

Poumons. — Quelques râles sibilants et ronflants disséminés dans toute l'étendue des deux poumons.

Traitement. — Le malade est mis au régime végétarien. Les urines sont recueillies et l'acide urique est dosé. Deux jours après le début du régime, commencement du traitement qui consista ici en l'ingestion de deux grammes de guanidine.

Résultat chimique

	Volume des urines en 24 h.	Acide urique pour mille	Acide urique en 24 h.
1 ^{er} jour.....	2.000 cc.	0 gr. 270	0 gr. 540
2 ^e —	2.300	0 gr. 252	0 gr. 579
<i>2 gr. de guanidine</i>			
3 ^e —	2.200	0 gr. 336	0 gr. 739
<i>2 gr. de guanidine</i>			
4 ^e —	2.500	0 gr. 294	0 gr. 735
<i>2 gr. de guanidine</i>			
5 ^e —	2.000	0 gr. 357	0 gr. 714
<i>2 gr. de guanidine</i>			
6 ^e —	2.000	0 gr. 210	0 gr. 420
7 ^e —	2.000	0 gr. 273	0 gr. 546

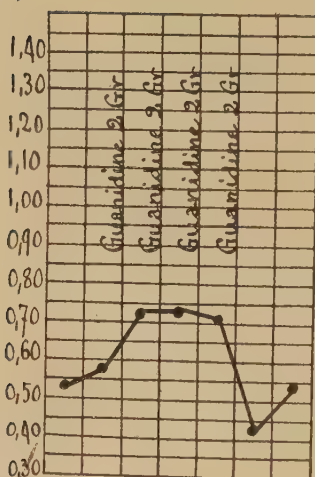


FIG. 5. — Courbe représentant l'élimination de l'acide urique en 24 heures pendant la durée de l'expérimentation (7 jours).

— (Les chiffres de gauche représentent la quantité d'acide urique en grammes).

CONCLUSIONS

1° La guanidine est un produit généralement bien supporté, puisque, sur dix essais, nous avons eu intolérance manifeste une fois, et léger malaise deux fois.

2° La guanidine augmente d'une manière certaine l'élimination de l'acide urique.

3° Cette élimination ne se produit pas toujours immédiatement après l'absorption du produit, mais après une période latente variant de quelques heures à 48 heures.

4° La guanidine, ou mieux l'azotate de guanidine, peut être administrée par voie buccale, de préférence sous forme d'une solution au dixième, ou par voie intra-veineuse, en solution isotonique ; la voie intra-musculaire étant à rejeter, parce que douloureuse.

5° Tout en ayant en la colchique la médication héroïque de l'attaque de goutte, il semble qu'avec la guanidine nous

soyons en présence d'un agent thérapeutique précieux dans le traitement de l'uricémie.

6° La guanidine pourrait être appelée à rendre des services dans le traitement de la goutte chronique et dans le traitement préventif des attaques de goutte.

<i>Vu, le Doyen :</i>	<i>Vu, le Président,</i>
H. ROGER	H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

ACKERMANN. — Nachweis von Guanidin. (*Zeitschr. f. physiol. chem.* Strasbourg, 1906.)

FÜNNER. — Curarestudien. Die periphere Wirkung des Guanidins. (*Arch. f. exper. Path. und Pharmacol.* Leipzig, 1907-1908.)

GARINO. — Sull tossicità comparativa della guanidine e suoi derivati amidati. (*Arch. di farmacol. sper.* Roma, 1916. LV. 481-483.)

KOSSEL. — The guanidine group in the protein molecule. (*Rep. Brit. Ass. Adv. Sc.* London, 1912-1913.)

LEVENE. — The preparation of guanidine sulphate. (*J. Biol. chem.* Baltimore, 1916. XXVI. 623.)

HOWARD B, LEWIS, MAX S. DUNN, EDWARD A. DOISY — Proteins and amino acids as factors in the stimulation of endogenous uric acid metabolism. (*J. Biol. chem.* New-York, 1918.)

SHARPE. — The preparation of guanidine (*J. Biol. chem.* Baltimore, 1917. XXVIII. 399-401.)

WATANABE. — Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases.

Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood

sugar content. (*J. Biol. chem.* New-York, 1918. XXXIII. 253-265.)

Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases.

The influence of guanidine upon urinary ammonia and acid excretion. (*J. Biol. chem.* New-York, 1918. XXXIV, 51-63.)

Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases.

The relation between the tetanoid symptoms of guanidine administration and the condition of acidosis (*J. Biol. chem.* New-York, 1918. XXXIV. 65-72.)

Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases

The influence of the administration of calcium upon blood sugar in rabbits with guanidine hypoglycemia. (*J. Biol. chem.* New-York, 1918. XXXIV. 73-76.)

The phosphate and calcium content of serum in the condition of guanidine tetany. (*Proc. soc. experim. biol. and med.* New-York, 1917-18. XV. 143-145.)

